

10/ 553 034

JCO5 Rec'd PCT/PTO 11 OCT 2005

DOCKET NO.: 278873US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Junichiro UDA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP04/05304

INTERNATIONAL FILING DATE: April 14, 2004

FOR: BENZOXEPINO-11-PIPERIDYLIDENE COMPOUNDS AND PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

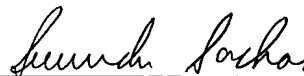
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2003-109892	15 April 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP04/05304. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

14. 4. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 4月15日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-109892
[ST. 10/C]: [JP2003-109892]

REC'D 10 JUN 2004

WIPO PCT

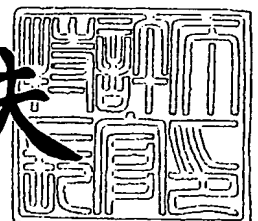
出 願 人
Applicant(s): 株式会社富士薬品

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 5月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P01591504

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 3 6 - 2 株式会社富士
薬品第一研究所内

【氏名】 雨田 淳一郎

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 3 6 - 2 株式会社富士
薬品第一研究所内

【氏名】 佐々木 智満

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 3 6 - 2 株式会社富士
薬品第一研究所内

【氏名】 佐藤 隆弘

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市西区指扇 3 9 3 6 - 2 株式会社富士
薬品第一研究所内

【氏名】 井上 勲

【特許出願人】

【識別番号】 592197599

【氏名又は名称】 株式会社富士薬品

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100089048

【弁理士】

【氏名又は名称】 浅野 康隆

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100117156

【弁理士】

【氏名又は名称】 村田 正樹

【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩。

【請求項 2】 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルの酸付加塩。

【請求項 3】 酸付加塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩又は p-トルエンスルホン酸塩である請求項 1 又は 2 記載の酸付加塩。

【請求項 4】 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルと酸とを反応させることを特徴とする 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩の製造方法。

【請求項 5】 反応を加熱下でおこない、次いで冷却する請求項 4 記載の酸付加塩の製造方法。

【請求項 6】 加熱が加熱還流である請求項 5 記載の酸付加塩の製造方法。

【請求項 7】 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルが、8-フルオロ-11-オキソ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジンと 3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸アルキルエステルとを低原子価チタンの存在下で反応させた反応液を、有機塩基の存在下、空気泡で攪拌した後分離したものである請求項 4～6 の何れか 1 項記載の酸付加塩の製造方法。

【請求項 8】 酸が有機溶媒に溶解されたものである請求項 4～7 の何れか 1 項記載の酸付加塩の製造方法。

【請求項 9】 有機溶媒が低級アルコール及び低級脂肪酸エステルの群から選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 8 記載の酸付加塩の製造方法。

【請求項 10】 酸が塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸である請求項 4～9 の何れか 1 項記載の酸付加塩の製造方法。

【請求項 11】 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を加水分解することを特徴とする3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の製造方法。

【請求項 12】 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩が、請求項 4～10 の何れか1項記載の製造方法により得られたものである請求項 11 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、両性基型の抗アレルギー剤として有用な3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸の新規合成中間体である3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩、その製造方法及びその利用に関する。

【0002】

【従来の技術】

3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸は、両性基型の抗アレルギー剤として有用であることが知られている（例えば、特許文献1、非特許文献1 参照）。そしてこの化合物の改良製造方法として、8-フルオロ-11-オキソ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジンと3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルを低原子価チタンの存在下に反応させて、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルとし、次いでこれを加水分解すること

によって製造工程を大幅に削減し、反応収率及び全行程の収量が大きく改善され、製造効率が格段に向上したことが知られている（特許文献2参照）。

【0003】

【特許文献1】

特開平6-192263号公報

【特許文献2】

特開2000-338574号公報

【非特許文献1】

Journal of Medicinal Chemistry Vol.38 No.3 p496~507

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

改良法である特許文献2の製造方法は、8-フルオロ-11-オキソ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジンと3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルを反応させ3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルを生成させ、これに水及び塩基を加え、有機溶媒により生成物を抽出し、次いで加水分解することにより目的化合物を得ている。しかしながら、この方法では、抽出時に泥状の不溶物が形成し、ろ過して取り除くのが難しく、特に工業的なスケールではろ過分離が非常に困難であることが判明した。さらに、使用する金属類及び主に製造時に副生する有機不純物を除去するカラム精製工程が必要であって、工業的に不利であることが判明した。

これらの理由により、医薬として使用し得る純度を有する3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の工業的なスケールでの効率的な製造方法の開発が望まれている。

【0005】

本発明の目的は、製造工程において生成し残存する不純物及び副生成物等を効率的に取り除き、純度の高い3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付

加塩を得るための方法、その製造中間体及び当該中間体の製造方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の製造工程の時間的及び化合物的な損失を最小限にし、製造効率を改善するために製造中間体に着目し製造方法、特に反応後の精製工程に関して鋭意検討をおこなったところ、新規な3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を経由する方法が、合成反応段階で使用する金属類及び主に製造に伴って副生成する有機化合物を、反応液から分離するのに優れた方法であることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

本発明は、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を提供するものである。

本発明は、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルと酸とを反応させることを特徴とする3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩の製造方法を提供するものである。

さらに、本発明は、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を加水分解することを特徴とする3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の製造方法を提供するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明の3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩 (以下、単にベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物ということもある) のエステル残基であるアルキル基としては、炭素数1～5の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、特にエチル基が好ましい。

【0009】

3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、蔞酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

【0010】

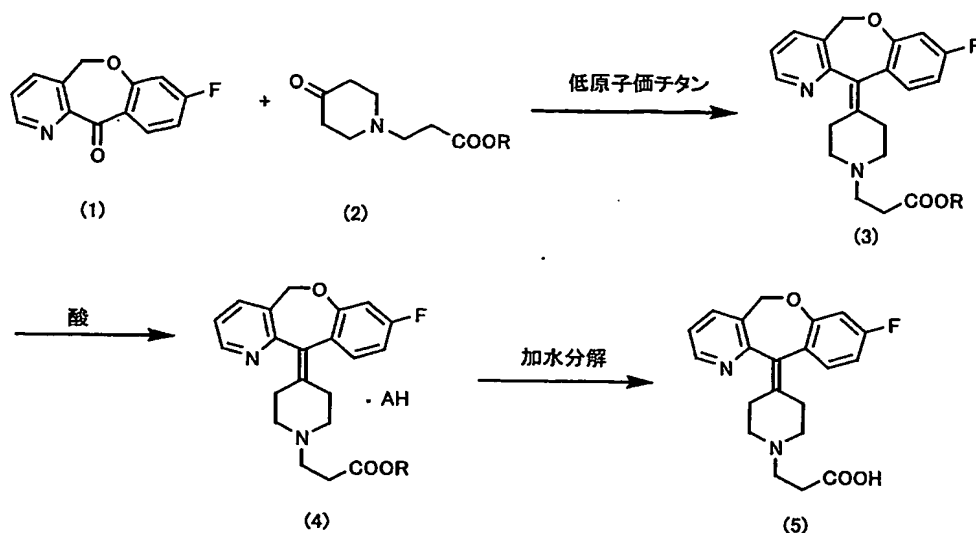
ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物としては、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル塩酸塩が最も好ましい。

【0011】

本発明の新規な中間体であるベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物を経由する3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸又はその酸付加塩の製造方法を反応式で示せば次の通りである。

【0012】

【化1】



【0013】

(式中、Rはアルキル基を示し、AHは酸を示す)

【0014】

すなわち、8-フルオロ-11-オキソ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン (1) に低原子価チタンの存在下で、3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸アルキルエステル (2) を反応させて、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステル (3) を得、これに酸を反応させて本発明のベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物 (4) とし、次いでこれを加水分解することにより3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸 (5) 又はその酸付加塩が製造される。

【0015】

化合物 (1) と化合物 (2) の反応は、特許文献2に記載の方法に従っておこなわれる。ここに用いられる低原子価チタンとは、原子価が3価未満のチタンを云い、3価又は4価のハロゲン化チタンに還元剤を使用して反応系中で発生させてもよい。ハロゲン化チタンとしては、四塩化チタン、三塩化チタン等の塩化チ

タン；臭化チタン等が挙げられ、還元剤としては、亜鉛、亜鉛・銅合金、マグネシウム、リチウム、水素化リチウムアルミニウム等が挙げられる。これらの低原子価チタンとしては、例えば、亜鉛又は亜鉛・銅合金と四塩化チタン又は三塩化チタンを反応系中で反応生成して使用するのが好ましい。

【0016】

化合物（3）は、合成反応液を有機塩基の存在下に空気泡による攪拌をおこなった後、該反応液から不溶物を分離して使用するのが好ましい。有機塩基としては、アミン類、含窒素複素環化合物等があげられ、アミン類としては、モノアルキル（炭素数1～6）アミン、ジアルキル（炭素数1～6）アミン及びトリアルキル（炭素数1～6）アミンが挙げられる。モノ、ジ、トリアルキルアミンとしては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が好ましく、特にトリエチルアミンが好ましい。

空気泡による攪拌の時間は反応スケールによるが、化合物（1）1kgあたり空気流量が25～200L/min、特に30～70L/minで、0.5～5時間、特に1～1.5時間であるのが好ましい。空気泡による攪拌は反応液の粘稠化を防止し、その後の水を加えてからのろ過工程を円滑にする。

【0017】

反応液からの化合物（3）の分離は、水-有機溶媒で抽出するのが好ましい。

有機溶媒としては、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等の低級脂肪酸エステル等が挙げられる。有機溶媒としては、酢酸エチルが好ましい。

水と有機溶媒の混合比率は、水：有機溶媒が容量比で1：2～2：1が好ましく、約1：1がより好ましい。

【0018】

化合物（3）と酸を反応させて本発明のベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物を得る

酸としては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸等の無機酸；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、蓚酸等の有機酸が挙げられる。好ましい酸としては、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げ

られる。

【0019】

この反応は、加熱下、さらに加熱還流下でおこなうのが好ましい。加熱の温度は、30℃から溶媒還流温度、特に70～80℃が好ましい。また、加熱又は加熱還流の時間は、反応のスケールによって左右されるが好ましくは5分～1時間、より好ましくは5～20分である。

【0020】

化合物(3)と酸との混合に際しては、酸は、特に塩化水素、臭化水素は有機溶媒に溶解したものを使用するのが好ましい。有機溶媒としては、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール等の低級アルコール；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等の低級脂肪酸エステル等が挙げられる。有機溶媒としては、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチルが好ましい。

【0021】

また、ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物(4)は、有機溶媒に溶解した化合物(3)と有機溶媒に溶解した酸を混合し、該混合液を加熱還流し、さらに冷却し、ろ過して製造するのが特に好ましい。

【0022】

精製が不十分な場合には、再度ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物(4)に有機溶媒を加えて、加熱、好ましくは加熱還流の後、冷却することで精製効率を向上させることができる。使用する有機溶媒としては、ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物(4)を熱時に溶解できる有機溶媒であれば使用は可能であるが、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチルが好ましい。

【0023】

ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物(4)は、このような簡易な操作で前の製造工程における金属類及び有機性の副生成物を、容易に除くことが可能である。特許文献2の製造工程で使用するクロマトグラフィーによる精製を必要としないで、金属類及び有機性の副生成物が簡便に、充分に取り除かれ、大量製造が可能となって工場での実用生産の製造効率が向上する。

【0024】

ベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物 (4) を加水分解すれば、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸 (以下、単にピペリジリデンプロピオン酸ということもある) (5) 又はその酸付加塩が製造される。

【0025】

加水分解は、酸又は塩基を用いておこなうのが好ましく、酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等を、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等を用いることができる。

ピペリジリデンプロピオン酸 (5) の酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩等が挙げられる。

【0026】

【実施例】

化合物の精製度は、有機化合物は溶媒としてアセトニトリル、メタノール等を使用した高速液体クロマトグラフィー (HPLC・日本分光) を使用し、残留金属については、高周波プラズマ発光分析 (例えば、パーキンエルマー社 (米国) OPTIMA-3300DV) によって測定した。

【0027】

実施例 1

3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、亜鉛 (17.8g) の無水テトラヒドロフラン (180mL) 懸濁液に氷冷下四塩化チタン (9.65mL) を滴下し、反応液を2時間還流下撹拌した後、この沸騰混合液に8-フルオロ-11-オキソ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン (10.0g) と3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステル (8.7g) の無水テトラヒドロフラン (135mL) 溶液を還流下に、速やかに加えた。30分間加熱還流した後、室温まで冷却し、トリエチルアミン (56.5mL) 及び酢酸エチル (350mL) を加え、室温で撹拌しながら、1L/minの空気流の泡による撹拌を60分間おこない、析出した不溶物をセライトろ過し、不溶物を

酢酸エチル (75mL) で2回洗浄した。ろ液と洗浄液の混合液を合せて減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル (350mL) 及び水 (350mL) を加え、室温で10分間攪拌し、析出した不溶物を、セライトろ過し不溶物を酢酸エチル (30mL) で2回洗浄した。ろ液と洗浄液の混合液から有機層を分液し、水層を酢酸エチル (100mL) で抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水 (75mL) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、褐色粘稠状オイルを呈する目的物 8.65 g (HPLC 85.8%) を得た。

【0028】

HPLC 保持時間: 5.9 分 (カラム: Crestpack C18 T-5, 200mm、溶媒: アセトニトリル-0.1%リン酸 (5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (35:65)、検出: UV (258nm)、流速: 1.0mL/min)

【0029】**実施例 2**

3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル塩酸塩

実施例 1 で得られた褐色粘稠状オイル (8.65g) のエタノール (69mL) 溶液に室温にて、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (5.1mL、定量純度換算 1 当量) を滴下した。溶液を室温にて15分攪拌した後、加熱し還流攪拌を10分間おこなった。加熱停止後、徐々に放熱して室温になるまで放置後、さらに氷冷して30分間攪拌した。生じた結晶をろ取し、冷エタノール (9mL) で洗浄の後50℃で減圧乾燥して微黄色結晶を呈する目的物 6.9g (HPLC 98.0%) を得た。

【0030】

融点 : 199-200℃

HPLC 保持時間: 5.9 分 (カラム: Crestpack C18 T-5, 200mm、溶媒: アセトニトリル-0.1%リン酸 (5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (35:65)、検出: UV (258nm)、流速: 1.0mL/min)

【0031】**実施例 3**

3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-

11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸塩酸塩

2.5mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液(16.6mL)に実施例2で得られた微黄色結晶(6.4g : HPLC 98.0%)を加え、内温60℃にて1時間攪拌した。反応液を氷冷下、6mol/L塩酸にてpH5とした後、酢酸エチル51mLを加え、再度6mol/L塩酸を滴下しpH3.8とし、結晶析出後溶液をpH3.3~3.5に調整して30分攪拌した後、生じた結晶をろ取しイソプロパノール10mLで洗浄した。得られた結晶を減圧下に乾燥し無色結晶を呈する目的物 5.82g (HPLC 99.6%)を得た。

【0032】

融点 : 182-184℃

HPLC 保持時間: 6.1 分 (カラム: Crestpack C18 T-5、200mm、溶媒: アセトニトリル-0.1%リン酸(5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液(30:70)、検出: UV (258nm)、流速: 1.0mL/min)

【0033】

実施例 4

3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル塩酸塩

実施例2で得た微黄色結晶(0.2g : HPLC 98.0%)をエタノール(1.6mL)に加え加熱還流を30分おこなった後、反応液を室温になるまで放置し、生じた結晶をろ取しエタノール(0.5mL)で洗浄し無色結晶を呈する目的物 0.18g (HPLC 98.8%)を得た。

【0034】

融点 : 199-201℃

HPLC 保持時間: 5.9 分 (カラム: Crestpack C18 T-5、200mm、溶媒: アセトニトリル-0.1%リン酸(5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液(35:65)、検出: UV (258nm)、流速: 1.0mL/min)

【0035】

実施例 5

3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルp-トルエンスルホン酸塩

実施例 1 で得られた 3- [4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル (0.90g: HPLC 89.9%) の酢酸エチル (7.2mL) 溶液に室温にて、p-トルエンスルホン酸 (397mg、定量純度換算 1 当量) を加えた。溶液を室温にて 15 分攪拌した後、加熱し還流攪拌を 10 分間おこなった。加熱停止後、徐々に室温なるまで放置し、さらに氷冷とし、3 時間攪拌した。結晶をろ取し、冷酢酸エチル (0.5mL×2) で洗浄した。得られた結晶は 50℃ で減圧乾燥し赤褐色結晶 を呈する目的物 1.0g (HPLC 94.1%) を得た。

【0036】

融点: 87-89℃

HPLC 保持時間: 6.2 分 (カラム: Crestpak C18 T-5、200mm、溶媒: アセトニトリル-0.1% リン酸 (5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (35: 65)、検出: UV (258nm)、流速: 1.0mL/min)

【0037】**実施例 6**

3- [4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステルメタンスルホン酸塩

実施例 1 で得られた 3- [4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル (0.79g: HPLC 89.9%) の酢酸エチル (6mL) 溶液に室温にて、メタンスルホン酸 (176.2mg、定量純度換算 1 当量) を加えた。溶液を室温にて 15 分攪拌した後、加熱し還流攪拌を 10 分間おこなった。加熱停止後、徐々に室温になるまで放置し、さらに氷冷とし、2 時間攪拌した。結晶をろ取し、冷酢酸エチル (0.5mL×2) で洗浄した。得られた結晶は 50℃ で減圧乾燥して褐色結晶を呈する目的物 0.83g (HPLC 94.0%) を得た。

【0038】

融点: 156-166℃

HPLC 保持時間: 6.2 分 (カラム: Crestpak C18 T-5、200mm、溶媒: アセトニトリル-0.1% リン酸 (5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (35: 65))

5)、検出:UV(258nm)、流速:1.0mL/min)

【0039】

実施例 7

3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル臭化水素酸塩

実施例 1 で得られた 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸エチルエステル (0.81g: HPLC 89.9%) の 2-プロパノール (6.5mL) 溶液に室温にて、臭化水素飽和酢酸溶液 (30%) (0.5mL、定量純度換算 1 当量) を加えた。溶液を室温にて 15 分撹拌した後、加熱し還流撹拌を 10 分間おこなった。加熱停止後、徐々に室温になるまで放置し、さらに氷冷とし、1 時間撹拌した。結晶をろ取し、冷 2-プロパノール (0.4mL×2) で洗浄した。得られた結晶は 50℃ で減圧乾燥して赤褐色結晶を呈する目的物 0.60g (HPLC 97.9%) を得た。

【0040】

融点: 204-207℃

HPLC 保持時間: 6.2 分 (カラム: Crestpak C18 T-5、200mm、溶媒: アセトニトリル-0.1% リン酸 (5mmol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム) 水溶液 (35:6

5)、検出:UV(258nm)、流速:1.0mL/min)

【0041】

【発明の効果】

3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸を製造する際、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を中間体とすることにより、合成反応段階で使用する金属類及び主に製造に伴って副生成する有機化合物を、反応液からの分離が簡易な操作で容易にでき、クロマトグラフィーによる精製工程を必要としないで副生成物が充分に取り除かれ、大量製造が可能となり製造効率が向上する。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルと酸とを反応させることを特徴とする3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩の製造方法及びこれを中間体とする3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸の製造方法。

【効果】 3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸を製造する際、3-[4-(8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ [b] オキセピノ [4,3-b] ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ] プロピオン酸アルキルエステルの酸付加塩を中間体とすることにより、合成反応段階で使用する金属類及び主に製造に伴って副生成する有機化合物を、反応液からの分離が簡易な操作で容易にでき、クロマトグラフィーによる精製工程を必要としないで副生成物が充分に取り除かれ、大量製造が可能となり製造効率が向上する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-109892
受付番号	50300620029
書類名	特許願
担当官	第八担当上席
作成日	平成15年 4月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 4月15日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[592197599]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

2002年 2月 1日

住所変更
埼玉県さいたま市桜木町4丁目383番地
株式会社富士薬品

2. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

2003年 4月16日

住所変更
埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地
株式会社富士薬品